

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 40 35 455 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 40 35 455.5
㉑ Anmeldetag: 8. 11. 90
㉒ Offenlegungstag: 14. 5. 92

㉓ Int. Cl.⁵:
C 07 D 401/12
C 07 D 491/056
C 07 H 15/18
// (C07D 401/12,
235:28,213:34) (C07D
491/056,235:00,
325:00)

DE 40 35 455 A 1

㉔ Anmelder:
Byk Gulden Lomborg Chemische Fabrik GmbH, 7750
Konstanz, DE

㉕ Erfinder:
Kohl, Bernhard, Dr.; Senn-Bilfinger, Jörg, Dr., 7750
Konstanz, DE

㉖ Enantiomerentrennung

㉗ Die Erfindung betrifft konfigurativ einheitliche, enantiomer
reine Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole, ein Verfahren
zu ihrer Herstellung und neue Zwischenprodukte, die in dem
Verfahren benötigt werden.

DE 40 35 455 A 1

Beschreibung

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Auftrennung von chiralen Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen in ihre Enantiomeren. Die Enantiomeren werden in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet.

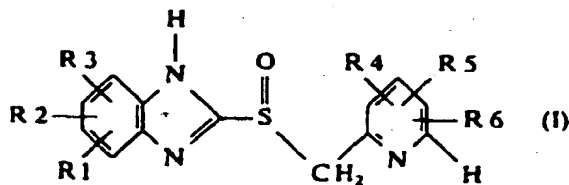
Stand der Technik

In einer Vielzahl von Patentanmeldungen und Patenten werden Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole beschrieben, die magensäuresekretionshemmende Eigenschaften besitzen. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung seien hier beispielsweise die folgenden Patentanmeldungen und Patente erwähnt: EP-B-5 129, EP-A-1 34 400 (= USP 45 55 518), EP-A-1 27 763 (= USP 45 60 693), EP-B-1 66-287 (= USP 47 58 579), EP-A-1 74 726, EP-A-2 01 575 (= USP 46 86 230), WO89/05 299 und WO89/11 479. — Es ist weiterhin bekannt, daß diese Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole ein Chiralitätszentrum besitzen und daß sie daher in ihre Enantiomeren trennbar sein sollten. Trotz der Vielzahl von Patentanmeldungen auf dem Gebiet der Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole ist bisher jedoch noch kein Verfahren beschrieben worden, mit dessen Hilfe die Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole in die optischen Antipoden getrennt werden könnten. Auch die Enantiomeren der Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole sind bisher (mangels eines geeigneten Trennverfahrens) noch nicht isoliert und charakterisiert worden.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun ein Verfahren gefunden, mit dessen Hilfe die nachstehend näher bezeichneten Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole in ihre optischen Antipoden gespalten werden können.

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel I,



worin

R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Wasserstoff, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluormethoxy oder gemeinsam mit R3 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,

R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R2 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,

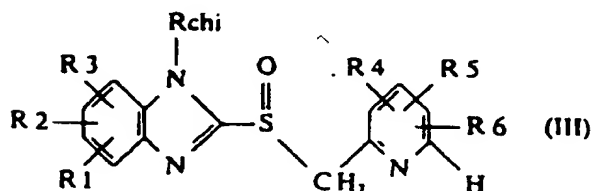
R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet und

R6 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy oder Benzyloxy bedeutet, oder ihre Salze mit Basen mit konfiguratив einheitlich chiralen Verbindungen der Formel II,

Rchi—X (II)

worin Rchi einen konfiguratив einheitlichen, chiralen Rest und X eine Abgangsgruppe darstellt, umgesetzt, das erhaltene Isomeren- bzw. Diastereomeregemisch III,



worin R1, R2, R3, R4, R5 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen haben und Rchi einen konfiguratив einheitlichen, chiralen Rest darstellt, trennt und aus den optisch reinen Diastereomeren die konfiguratив einheitlichen, optisch reinen Verbindungen I durch Solvolyse in stark saurem Medium freisetzt.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste; beispielsweise seien der Butyl-, i-Butyl-, sec.-Butyl-, t-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und insbesondere der Methylrest genannt.

1-4C-Alkoxy steht für geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste; beispielsweise seien genannt der Butoxy-, i-Butoxy-, sec.-Butoxy-, t-Butoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Ethoxy- und insbesondere der Methoxyrest.

Als ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 1,2,2-Trifluorethoxy-, der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy- und insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy- und der Difluormethoxyrest genannt.

Wenn R₂ und R₃ gemeinsam ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeuten, so sind die Substituenten R₂ oder R₃ in Nachbarpositionen am Benzoteil des Benzimidazolringes gebunden.

Als ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy seien beispielsweise der 1,1-Difluorethylendioxy- ($-\text{O}-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$), der 1,1,2,2-Tetrafluorethylendioxy- ($-\text{O}-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{O}-$) und insbesondere der Difluormethylendioxy- ($-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$) und der 1,1,2-Trifluorethylendioxyrest ($-\text{O}-\text{CF}_2-\text{CHF}-\text{O}-$) genannt.

Als Verbindungen der Formel II kommen prinzipiell alle chiralen, konfigurativen einheitlichen Verbindungen in Frage, die mit der Verbindung I oder ihrem Anion unter Abspaltung der Abgangsgruppe X zu reagieren in der Lage sind und deren Rest R_{chi} nach der Diastereomerentrennung glatt und ohne unerwünschte Nebenreaktion wieder abgespalten werden kann.

Als Abgangsgruppen X kommen insbesondere alle nucleophil ablösbaren Atome oder Gruppen, wie beispielsweise Halogenatome (J, Br oder insbesondere Cl) oder durch Veresterung (z. B. mit Sulfonsäuren) aktivierte Hydroxylgruppen ($-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ oder $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{p}-\text{CH}_3$) in Frage.

Als Reste R_{chi} kommen alle konfigurativen einheitlichen Reste in Frage, die sich von natürlich vorkommenden oder synthetisch zugänglichen chiralen Verbindungen ableiten lassen und die solvolytisch unter sauren Bedingungen aus den Verbindungen III abgespalten werden können. Als Reste R_{chi} seien insbesondere genannt

- Glycosylreste, die sich von Glycopyranosen, Glycofuranosen oder Oligosacchariden ableiten und die gewünschtenfalls mit in der Kohlenhydratchemie üblichen Schutzgruppen teilweise oder vollständig geschützt sind, oder

- chirale, über das Sauerstoffatom verknüpfte Terpenalkoholreste, oder

- andere chirale, über das Sauerstoffatom verknüpfte Alkoholreste,

die jeweils an dem als Verknüpfungsglied fungierenden Sauerstoffatom eine Carbonylgruppe oder insbesondere eine Methylengruppe tragen.

Bevorzugte Reste R_{chi} sind Reste der Formel IV



worin R' gemeinsam mit dem Sauerstoffatom, woran es gebunden ist, einen Glycosylrest, einen chiralen Terpenalkoholrest, oder einen sonstigen chiralen Alkoholrest darstellt.

Als Glycosylreste R'-O- seien beispielsweise die Reste genannt, die sich von natürlich vorkommenden Mono- oder Disacchariden, wie Arabinose, Fructose, Galactose, Glucose, Lactose, Mannose, Ribose, Xylose, Maltose, Sorbose oder N-Acetyl-D-glucosamin herleiten.

Als chirale Terpenalkoholreste R'-O- seien insbesondere solche Reste genannt, die sich von einem natürlich vorkommenden oder synthetisch leicht zugänglichen Terpenalkohol herleiten. Als beispielhafte Terpenalkohole seien hierbei genannt: Isopulegol, Neomenthol, Isomenthol, Menthol, Carveol, Dihydrocarveol, Terpinen-4-ol, Mirtenol, Citronellol, Isoborneol, Borneol, Isopinocampheol und insbesondere Fenchol.

Als sonstige chirale Alkoholreste R'-O- seien beispielsweise die Reste genannt, die sich von folgenden Alkoholen herleiten: Mandelsäureester, Cinchonidin, Cinchonin, Ephedrin, Serinmethylester, Sitosterol, 3-Hydroxy-2-methyl-propionsäuremethylester und Milchsäureethylester.

Ein besonders bevorzugter Rest R_{chi} ist der Fenchyloxymethylrest.

Die Umsetzung der Verbindung I mit der Verbindung II erfolgt auf eine dem Fachmann vertraute Weise. Zur Erhöhung der Nucleophilie der Verbindungen I ist es zweckmäßig, diese zu deprotonieren, d. h. von den Salzen der Verbindungen I mit Basen auszugehen. Als Beispiele für basische Salze seien Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium- oder Guanidiniumsalze erwähnt, die beispielsweise durch Umsetzung der Verbindungen I mit den entsprechenden Hydroxiden (z. B. Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid) auf übliche Weise erhalten werden können.

Die Umsetzung der Verbindungen I mit Verbindungen II wird in inerten, protischen oder aprotischen Lösungsmitteln durchgeführt. Als solche eignen sich beispielsweise Methanol, Isopropanol, Dimethylsulfoxid, Aceton, Acetonitril, Dioxan, Dimethylformamid und vorzugsweise N-Methylpyrrolidon.

Die Umsetzung wird – in Abhängigkeit von der Reaktivität der Verbindung II – vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -30°C und $+100^\circ\text{C}$, insbesondere bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C durchgeführt.

Die Trennung des nach der Umsetzung von I mit II erhaltenen Diastereomerengemisches erfolgt in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Chromatographie an geeigneten Säulen oder vorzugsweise durch fraktionierte Kristallisation.

Aufgrund der Prototropie im Benzimidazolteil der Verbindungen I (die 5- und 6-Positionen einerseits bzw. die 4- und 7-Positionen andererseits sind zueinander identisch) entstehen bei der Umsetzung mit den Verbindungen II bei entsprechendem Substitutionsmuster im Benzimidazol Isomerengemische. Zweckmäßigerweise werden die Isomeren noch vor Trennung der Diastereomeren voneinander getrennt, beispielsweise durch Säulen-

chromatographie an geeignetem Trägermaterial (z. B. Kieselgel) und mit geeigneten Elutionsmitteln (z. B. Ethylacetat).

Die Freisetzung der konformativ einheitlichen Verbindungen I aus den optisch reinen Diastereomeren III erfolgt durch Solvolyse unter stark sauren Bedingungen. Als für die Solvolyse geeignete Reagenzien seien beispielsweise starke höherkonzentrierte Säuren (z. B. 60–100%ige Schwefelsäure, konzentrierte Salzsäure, wasserfreie oder wasserhaltige Tetrafluorborsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Phosphorsäure oder Perchlorsäure), bevorzugt ca. 90%ige Schwefelsäure genannt. Die Freisetzung erfolgt vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0° und 40°C. Bei der auf die Freisetzung folgenden Aufarbeitung wird vorteilhafterweise so verfahren, daß der pH-Wert möglichst rasch erhöht wird, beispielsweise durch Einbringen der stark sauren Lösung in Pufferlösung oder bevorzugt in Lauge.

Die Verbindungen der Formel II sind bekannt bzw. sie sind auf eine für den Fachmann vertraute Weise aus bekannten Verbindungen auf analoge Weise zugänglich. So können beispielsweise die Verbindungen II, in denen R_{ch} die Bedeutung der Formel IV hat und X ein Chloratom darstellt, durch Chlormethylierung entsprechender Alkohole [z. B. in Analogie zu R. C. Ronald et. al., J. Org. Chem. 45 (1980) 2224] hergestellt werden.





Die Verbindungen der Formel III sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die konformativ einheitlichen, optisch reinen Verbindungen der Formel I sind ebenfalls neu und daher auch Gegenstand der Erfindung.

Als beispielhafte, durch das erfindungsgemäße Verfahren herstellbare, optisch reine Verbindungen der Formel I und als dazugehörige erfindungsgemäße Zwischenprodukte III seien anhand der Substituentenbedeutungen in den obenstehenden Formeln I bzw. III die folgenden Verbindungen der nachstehenden Tabelle 1 besonders erwähnt:

Tabelle I

R1	R2, R3		R4	R5	R6	
H	5-CF ₃	H	H	H	4-OCH ₃	5
H	5-CF ₃	H	3-CH ₃	H	4-OCH ₃	
H	5-CF ₃	H	3-CH ₃	5-CH ₃	4-OCH ₃	10
H	5-OCH ₃	H	3-CH ₃	5-CH ₃	4-OCH ₃	
H	5,6-O—CH ₂ —O—		H	H	4-OCH ₃	
H	5,6-O—CH ₂ —CH ₂ —O—		H	H	4-OCH ₃	15
H	H	5-OCF ₃	H	H	4-OCH ₃	
H	H	5-OCF ₃	3-CH ₃	H	4-OCH ₃	
H	H	5-OCF ₃	H	5-CH ₃	4-OCH ₃	20
H	H	5-OCF ₂ CF ₃ H	H	H	4-OCH ₃	
H	H	5-OCF ₂ CF ₃ H	3-CH ₃	H	4-OCH ₃	
H	H	5-OCF ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	4-OCH ₃	25
H	H	5-OCH ₂ CF ₃	3-CH ₃	H	4-OCH ₃	
H	H	5-OCF ₂ H	3-CH ₃	H	4-OCH ₃	
H	5-OCF ₂ H	6-OCF ₂ H	H	H	4-OCH ₃	30
H	5-OCF ₂ H	6-OCF ₂ H	3-CH ₃	H	4-OCH ₃	
H	5-OCH ₃	6-OCF ₂ H	3-CH ₃	H	4-OCH ₃	
H	H	5-OCF ₂ Cl	H	H	4-OCH ₃	35
H	5,6-O—CF ₂ —O—		H	H	4-OCH ₃	
H	5,6-O—CF ₂ —O—		3-CH ₃	H	4-OCH ₃	
H	5,6-O—CF ₂ —CHF—O—		H	H	4-OCH ₃	
H	5,6-O—CF ₂ —CHF—O—		3-CH ₃	H	4-OCH ₃	40
H	5,6-O—CF ₂ —O—		H	5-CH ₃	4-OCH ₃	
H	5,6-O—CF ₂ —CHF—O—		3-CH ₃	5-CH ₃	4-OCH ₃	
H	5,6-O—CF ₂ —CFCI—O—		3-CH ₃	H	4-OCH ₃	45
4-CH ₃	6-CH ₃	5-OCF ₂ H	3-CH ₃	H	4-OCH ₃	
H	5-OCH ₃	6-OCF ₂ H	H	H	4-OCH ₃	
H	H	5-OCF ₂ CF ₃ H	H	H	4-OCH ₃	50
H	5,6-O—CF ₂ —O—		H	H	4-OCH ₃	
H	H	5-OCF ₂ CCIFH	H	H	4-OCH ₃	
H	H	5-OCF ₂ CCIFH	H	H	4-OCH ₃	55
H	H	5-OCF ₂ CCIFH	3-CH ₃	H	4-OCH ₃	
4-CH ₃	6-CH ₃	5-OCF ₂ H	H	3-CH ₃	4-OCH ₃	
H	H	5-OCF ₂ H	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃	60
H	H	5-OCF ₂ H	3-CH ₃	5-OCH ₃	4-OCH ₃	
H	H	5-OCF ₃	3-CH ₃	5-OCH ₃	4-OCH ₃	
H	H	5-OCF ₂ CF ₃ H	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃	65
H	H	5-OCH ₂ CF ₃	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃	
H	5-OCH ₃	6-OCF ₂ H	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃	

	R1	R2, R3	R4	R5	R6
5	H	5,6-O—CF ₂ —O—	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃
	H	5,6-O—CF ₂ —CHF—O—	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃
	H	H 5-OCF ₃	H	5-OCH ₃	4-OCH ₃
	H	H 5-OCF ₂ CF ₂ H	H	5-OCH ₃	4-OCH ₃
10	H	5,6-O—CF ₂ —O—	H	5-OCH ₃	4-OCH ₃
	H	5,6-O—CF ₂ —O—	H	4-OCH ₃	5-OCH ₂ — 
15	H	H 5-OCF ₂ H	H	3-OCH ₃	4-OCH ₂ — 
	H	H 5-OCF ₂ H	H	4-OCH ₃	3-OCH ₂ — 
20	H	H 5-OCF ₂ H	3-CH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₂ — 
	H	H 5-OCF ₂ H	H	3-OCH ₃	4-OCH ₂ CF ₃
25	H	H 5-OCF ₂ H	H	3-CH ₃	4-OCH ₂ CF ₃
	H	H 5-OCH ₂ CF ₃	H	3-CH ₃	4-OCH ₂ CF ₃
	H	5,6-O—CF ₂ —O—	H	3-CH ₃	4-OCH ₂ CF ₃

Besonders bevorzugte, durch das erfindungsgemäße Verfahren herstellbare Verbindungen sind die Verbindungen

- 35 (+)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
 (—)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
 (+)-5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
 (—)-5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,
 (+)-2-[(3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol, und
 40 (—)-2-[(3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol,

und ihre Salze mit Basen.

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung. Die Abkürzung h steht für Stunde(n), Schmp. für Schmelzpunkt.

Beispiele

1. (+)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1-[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol

50 Zu einer Lösung von 50 g (0,123 Mol) (±)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Na-Salz in 125 ml N-Methylpyrrolidon tropft man bei einer Temperatur von 25–35°C inn rhalb einer Stunde 27,5 g (0,136 Mol) (+)-Fenchyl-chlormethylether zu. Nach 6 h wird mit 500 ml Wasser verdünnt, der pH-Wert auf 9,0 gestellt und dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten
 55 organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum vollständig eingeeengt. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ethylacetat). Man isoliert 25,2 g (74%) eines Diastereomereengemisches aus (+)- und (—)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1-[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol als blaßgelbes, allmählich kristallisierendes Öl (Rf.-Wert in Ethylacetat ca. 0,85). Viermalige Umkristallisation aus Ethylacetat/Diisopropylether liefert die Titelverbindung (9,0 g
 60 71,4%) in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 138–139°C [α]_D²⁰ = +155,2° (c = 1, Chloroform)).

2. (+)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

65 1,0 g (1,8 mMol) (+)-4-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1-[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol werden portionsweise bei 5–10°C unter Rühren in 7 ml 90%ige Schwefelsäure eingetragen. Nach vollständiger Auflösung wird das Reaktionsgemisch unter Kühlung in 8N Natronlauge eingetropft, der pH auf 7,5 gestellt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingeeengt. Der rote ölige Rückstand

wird über Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 1) und anschließend aus Diisopropylether kristallisiert. Man erhält 0,3 g (44%) der Titelverbindung als farbloses Kristallinat vom Schmp. 147–148°C (Zers.) $[\alpha]_D^{25} = +146,0^\circ$ (c=0,5, Acetonitril/Methanol 1:1).

3.

(–)-5-Difluormethoxy-2-[[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1-[(–)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 28 g (0,069 Mol) (±)-5-Difluormethoxy-2-[[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Na-Salz mit 16,5 g (0,084 Mol) (–)-Fenchylchloromethylether in 75 ml N-Methylpyrrolidon nach Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol) 11,0 (58%) eines Diastereomergemisches aus (+)- und (–)-5-Difluormethoxy-2-[[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1-[(–)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol. Mehrmalige Umkristallisation aus Ethylacetat/Diisopropylether liefert die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle (4,0 g, 72%) vom Schmp. 138–139°C $[\alpha]_D^{25} = -152,8^\circ$ (c=1, Chloroform).

4. (–)-5-Difluormethoxy-2-[[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

Nach der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise erhält man aus 1 g (1,8 mMol) (–)-5-Difluormethoxy-2-[[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1-[(–)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol in 7 ml 90%iger Schwefelsäure 0,25 g (36%) der Titelverbindung vom Schmp. 144–145°C (Zers.) $[\alpha]_D^{25} = -144,4^\circ$ (c=0,5, Acetonitril/Methanol 1:1).

5.

(+)-5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1-[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise erhält man aus (±)-5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Na-Salz (60 mMol) in 80 ml N-Methylpyrrolidon nach Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat) nach mehrmaliger Umkristallisation aus Ethylacetat/Diisopropylether 3,1 g (40%) der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 161°C (Zers.) $[\alpha]_D^{25} = +103,0^\circ$ (c=1, Chloroform).

6. (+)-5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

Nach der in Beispiel 2 beschriebenen Arbeitsweise erhält man aus 0,51 g (1 mMol) (+)-5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidazol in 4 ml 90%iger Schwefelsäure 0,15 g (43%) der Titelverbindung als amorphen Feststoff $[\alpha]_D^{25} = +165^\circ$ (c=0,5, Chloroform).

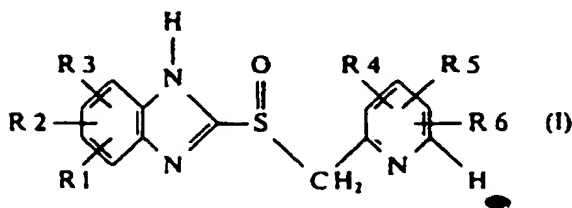
Gewerbliche Anwendbarkeit

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren können Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole erstmals in ihre optischen Antipoden aufgespalten werden. Als besonders überraschend ist hierbei die Tatsache zu werten, daß die Freisetzung der optisch reinen Verbindungen aus den Diastereomeren mit Hilfe hochkonzentrierter Mineralsäuren vorgenommen wird, obwohl bekannt ist, daß es sich bei den Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen um sehr säurelabile Verbindungen handelt.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden als Wirkstoffe in Arzneimitteln für die Behandlung von Magen- und Darmerkrankungen eingesetzt. Bezüglich der Anwendungsweise und Dosierung der Wirkstoffe wird z. B. auf das europäische Patent 1 66 287 verwiesen.

Patentansprüche

1. Konfigurativ einheitliche, optisch reine Verbindungen der Formel I



worin

R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, der 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Wasserstoff, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluormethoxy oder gemeinsam mit R3 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,

R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy,

Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R2 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet und

R6 1-4C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy oder Benzyloxy bedeutet, und ihre Salze mit Basen.

2. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

(+)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

(-)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

(+)-5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

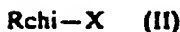
(-)-5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

(+)-2-[(3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol, und

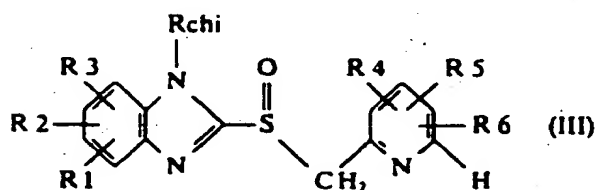
(-)-2-[(3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

und ihren Salze mit Basen.

3. Verfahren zur Herstellung von konfigurativ einheitlichen, optisch reinen Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man Racemate von Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R4, R5 und R6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, oder ihre Salze mit Basen, mit konfigurativ einheitlichen, chiralen Verbindungen der Formel II,



worin Rchi einen konfigurativ einheitlichen, chiralen Rest und X eine Abgangsgruppe darstellt, umsetzt, das erhaltene Isomeren- bzw. Diastereomerenmisch III,



worin R1, R2, R3, R4, R5 und R6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und Rchi einen konfigurativ einheitlichen, chiralen Rest darstellt, trennt und aus den optisch reinen Diastereomeren die konfigurativ einheitlichen, optisch reinen Verbindungen I durch Solvolyse in stark saurem Medium freisetzt und gewünschtenfalls anschließend in die Salze mit Basen überführt.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

(+)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

(-)-5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

(+)-5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

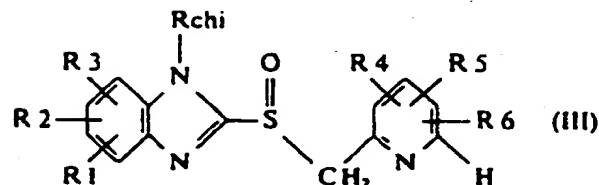
(-)-5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

(+)-2-[(3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol, und

(-)-2-[(3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol,

oder ihr Salz mit Basen herstellt.

5. Zwischenprodukte der Formel III,



worin R1, R2, R3, R4, R5 und R6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und Rchi einen konfigurativ einheitlichen, chiralen Rest darstellt.

6. Zwischenprodukte nach Anspruch 5, worin Rchi einen Fenchyloxymethylrest darstellt.

08/376,512

EX
#9



IN THE UNITED STATES PATENT OFFICE

I, John William SPICER BSc PhD MRSC CChem,
declare:

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland and a translator to RWS Translations Ltd., of Europa House, Marsham Way, Gerrards Cross, Buckinghamshire, England.
2. That I am well acquainted with the German and English languages.
3. That the attached is, to the best of my knowledge and belief, a true translation into the English language of German document DE 4035455.

J.W. Spicer

For and on behalf of RWS Translations Ltd.

The 30th day of January 1997

19 FEDERAL REPUBLIC OF
GERMANY
(crest)
GERMAN PATENT
OFFICE

12 Offenlegungsschrift
11 DE 40 35 455 A1

51 Int. Cl.⁵:
C 07 D 401/12
C 07 D 491/056
C 07 H 15/18
// (C07D 401/12,
235:28,213:34)
(C07D 491/056,
235:00,325:00)

21 File reference: P 40 35 455.5
22 Date of filing: 8.11.90
43 Date on which
laid open: 14. 5.92

DE 40 35 455 A 1

71 Applicant:

Byk Gulden Lomberg Chemische
Fabrik GmbH, 7750 Konstanz, DE

72 Inventor:

Dr. Bernhard Kohl; Dr. Jörg Senn-
Bilfinger, 7750 Konstanz, DE

54 Separation of enantiomers

57 The invention relates to
configurationally homogeneous,
enantiomerically pure pyridylmethyl-
sulphonyl-1H-benzimidazoles, a process
for their preparation and novel
intermediates which are required in the
process.

DE 40 35 455 A 1

Description

Field of application of the invention

The invention relates to a process for the resolution of chiral pyridylmethylsulphanyl-1H-benzimidazoles into their enantiomers. The enantiomers are used in the pharmaceutical industry for the production of medications.

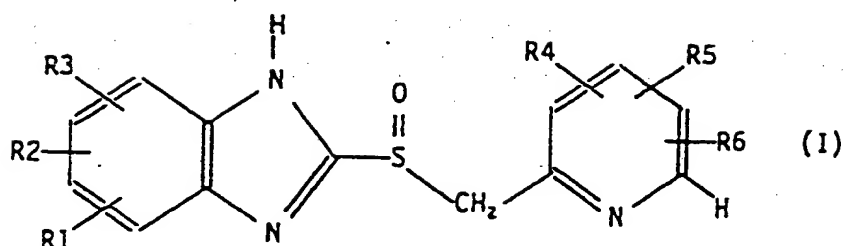
Prior art

Pyridylmethylsulphanyl-1H-benzimidazoles which have gastric acid secretion-inhibiting properties are described in a multiplicity of patent applications and patents. In connection with the present invention, the following patent applications and patents, for example, may be mentioned here: EP-B-5 129, EP-A-134 400 (= US Patent 4,555,518), EP-A-127 763 (= US Patent 4,560,693), EP-B-166 287 (= US Patent 4,758,579), EP-A-174 726, EP-A-201 575 (= US Patent 4,686,230), WO89/05299 and WO89/11479. It is furthermore known that these pyridylmethylsulphanyl-1H-benzimidazoles have a centre of chirality and that they should therefore be separable into their enantiomers. In spite of the multiplicity of patent applications in the field of pyridylmethylsulphanyl-1H-benzimidazoles, however, until now no process has yet been described using which the pyridylmethylsulphanyl-1H-benzimidazoles could be separated into the optical antipodes. The enantiomers of the pyridylmethylsulphanyl-1H-benzimidazoles have until now (for lack of a suitable separation process) also still not yet been isolated and characterized.

Description of the invention

A process has now been found using which the pyridylmethylsulphanyl-1H-benzimidazoles indicated in greater detail below can be resolved into their optical antipodes.

The process is characterized in that compounds of the formula I

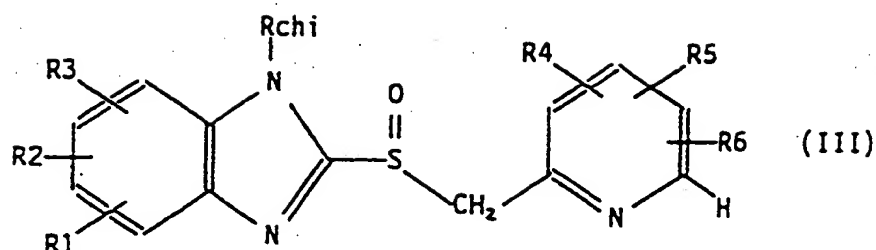


in which

- R1 denotes hydrogen, 1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy,
 R2 denotes hydrogen, trifluoromethyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, completely or predominantly fluorine-substituted 1-4C-alkoxy, chlorodifluoromethoxy, 2-chloro-1,1,2-trifluoroethoxy or, together with R3, if desired completely or partly fluorine-substituted 1-2C-alkylenedioxy or chlorotrifluoroethylenedioxy,
 R3 denotes hydrogen, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, completely or predominantly fluorine-substituted 1-4C-alkoxy, chlorodifluoromethoxy, 2-chloro-1,1,2-trifluoroethoxy or, together with R2, if desired completely or partly fluorine-substituted 1-2C-alkylenedioxy or chlorotrifluoroethylenedioxy,
 R4 denotes hydrogen or 1-4C-alkyl,
 R5 denotes hydrogen, 1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy and
 R6 denotes 1-4C-alkoxy, completely or predominantly fluorine-substituted 1-4C-alkoxy or benzyloxy,
 or their salts with bases are reacted with configurationally homogeneous chiral compounds of the formula II



in which Rchi represents a configurationally homogeneous, chiral radical and X represents a leaving group, the resulting isomer or diastereomer mixture III



in which R1, R2, R3, R4, R5 and R6 have the above-mentioned meanings and Rchi represents a configurationally homogeneous, chiral radical, is separated and, from the optically pure diastereomers, the configurationally homogeneous, optically pure compounds I are liberated by solvolysis in strongly acidic medium.

1-4C-Alkyl represents straight-chain or branched alkyl radicals; for example the butyl, i-butyl, sec-butyl, t-butyl, propyl, isopropyl, ethyl and, in particular, the methyl radical may be mentioned.

1-4C-Alkoxy represents straight-chain or branched alkoxy radicals; for example the butoxy, i-butoxy, sec-butoxy, t-butoxy, propoxy, isopropoxy, ethoxy and, in particular, the methoxy radical may be mentioned.

Completely or predominantly fluorine-substituted 1-4C-alkoxy which may be mentioned, for example, is the 1,2,2-trifluoroethoxy, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy, perfluoroethoxy and, in particular, the 1,1,2,2-tetrafluoroethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy and difluoromethoxy radical.

If R2 and R3 together denote completely or partly fluorine-substituted 1-2C-alkylenedioxy or chlorotri-fluoroethylenedioxy, the substituents R2 and R3 are bonded in neighbouring positions to the benzo moiety of the benzimidazole ring.

Completely or partly fluorine-substituted 1-2C-alkylenedioxy which may be mentioned, for example, is the 1,1-difluoroethylenedioxy (-O-CF₂-CH₂-O-), 1,1,2,2-tetrafluoroethylenedioxy (-O-CF₂-CF₂-O-) and, in particular, the difluoromethylenedioxy (-O-CF₂-O-) and 1,1,2-tri-

fluoroethylenedioxy radical ($-O-CF_2-CHF-O-$).

Possible compounds of the formula II are, in principle, all chiral, configurationally homogeneous compounds which are able to react with the compound I or
5 its anion with removal of the leaving group X and whose radical Rchi can be removed again smoothly without undesired side reactions after the diastereomer separation.

Possible leaving groups X are, in particular, all
10 nucleophilically detachable atoms or groups, such as, for example, halogen atoms (I, Br or in particular Cl) or hydroxyl groups activated by esterification, e.g. with sulphonic acids ($-O-SO_2-CH_3$, $-O-SO_2-CF_3$ or $-O-SO_2-C_6H_4-p-CH_3$).

Possible radicals Rchi are all configurationally
15 homogeneous radicals which can be derived from naturally occurring or synthetically accessible chiral compounds and which can be removed solvolytically from the compounds III under acidic conditions. Radicals Rchi which
20 may be mentioned in particular are

- glycosyl radicals which are derived from glycopyranoses, glycofuranoses or oligosaccharides and which are partly or completely protected, if desired, by protective groups customary in carbohydrate chemistry, or
25
- chiral terpene alcohol radicals linked via the oxygen atom, or
- other chiral alcohol radicals linked via the oxygen atom,

30 which in each case carry a carbonyl group or in particular a methylene group on the oxygen atom functioning as the linking member.

Preferred radicals Rchi are radicals of the formula IV

in which R', together with the oxygen atom to which it is bonded, represents a glycosyl radical, a chiral terpene alcohol radical, or another chiral alcohol radical.

Glycosyl radicals R'-O- which may be mentioned, for example, are the radicals which are derived from naturally occurring mono- or disaccharides, such as arabinose, fructose, galactose, glucose, lactose, mannose, ribose, xylose, maltose, sorbose or N-acetyl-D-glucosamine.

Chiral terpene alcohol radicals R'-O- which may be mentioned in particular are those radicals which are derived from a naturally occurring or synthetically readily accessible terpene alcohol. Exemplary terpene alcohols which may be mentioned here are: isopulegol, neomenthol, isomenthol, menthol, carveol, dihydrocarveol, terpinen-4-ol, mirtenol, citronellol, isoborneol, borneol, isopinocampheol and in particular fenchol.

Other chiral alcohol radicals R'-O- which may be mentioned, for example, are the radicals which are derived from the following alcohols: mandelic acid esters, cinchonidine, cinchonine, ephedrine, serine methyl ester, sitosterol, methyl 3-hydroxy-2-methylpropionate and ethyl lactate.

A particularly preferred radical R_{chi} is the fenchyloxymethyl radical.

The reaction of the compound I with the compound II is carried out in a manner familiar to the person skilled in the art. To increase the nucleophilicity of the compounds I, it is expedient to deprotonate these, i.e. to start from the salts of the compounds I with bases. Examples of basic salts which may be mentioned are sodium, potassium, calcium, aluminium, magnesium, titanium, ammonium or guanidinium salts, which can be obtained, for example, in a customary manner by reaction of the compounds I with the appropriate hydroxides (e.g. sodium hydroxide or potassium hydroxide).

The reaction of the compounds I with compounds II is carried out in inert, protic or aprotic solvents.

Those suitable are, for example, methanol, isopropanol, dimethyl sulphoxide, acetone, acetonitrile, dioxane, dimethylformamide and preferably N-methylpyrrolidone.

5 The reaction is preferably carried out - depending on the reactivity of the compound II - at temperatures between -30°C and +100°C, in particular at temperatures between 0°C and 50°C.

10 The separation of the diastereomer mixture obtained by the reaction of I with II is carried out in a manner known per se, for example by chromatography on suitable columns or preferably by fractional crystallization.

15 Owing to the prototropy in the benzimidazole moiety of the compounds I (the 5- and 6-positions on the one hand and the 4- and 7-positions on the other hand are identical to one another), isomer mixtures with a corresponding substitution pattern in the benzimidazole are formed in the reaction with the compounds II. Expediently, the isomers are also separated from one another
20 before separation of the diastereomers, for example by column chromatography on suitable support material (e.g. silica gel) and using suitable eluents (e.g. ethyl acetate).

25 The liberation of the conformationally homogeneous compounds I from the optically pure diastereomers III is carried out by solvolysis under strongly acidic conditions. Suitable reagents for solvolysis which may be mentioned, for example, are strong, more highly concentrated acids (e.g. 60-100 %
30 strength sulphuric acid, concentrated hydrochloric acid, anhydrous or water-containing tetrafluoroboric acid, methanesulphonic acid, trifluoromethanesulphonic acid, phosphoric acid or perchloric acid), preferably about 90 % strength sulphuric acid. The liberation is
35 preferably carried out at temperatures between 0° and 40°C. In the work-up following the liberation, a procedure is advantageously used in which the pH is increased as rapidly as possible, for example by

introducing the strongly acidic solution into buffer solution or preferably into alkali metal hydroxide solution.

5 The compounds of the formula II are known or are accessible in an analogous manner from known compounds in a manner familiar to the person skilled in the art. Thus, for example, the compounds II in which R_{chi} has the meaning of the formula IV and X represents a chlorine atom can be prepared by chloromethylation of correspond-
10 ing alcohols [e.g. in analogy to R.C. Ronald et al., J. Org. Chem. 45 (1980) 2224].

The compounds of the formula III are novel and likewise a subject of the invention.

15 The configurationally homogeneous, optically pure compounds of the formula I are likewise novel and therefore also a subject of the invention.

Exemplary, optically pure compounds of the formula I which can be prepared by the process according to the invention and accompanying intermediates III
20 according to the invention which may particularly be mentioned on the basis of the substituent meanings in the above formulae I and III are the following compounds of Table 1 below:

Table 1

	R1	R2, R3		R4	R5	R6
5	H	5-CF ₃	H	H	H	4-OCH ₃
	H	5-CF ₃	H	3-CH ₃	H	4-OCH ₃
	H	5-CF ₃	H	3-CH ₃	5-CH ₃	4-OCH ₃
	H	5-OCH ₃	H	3-CH ₃	5-CH ₃	4-OCH ₃
	H	5,6-O-CH ₂ -O-		H	H	4-OCH ₃
10	H	5,6-O-CH ₂ -CH ₂ -O-		H	H	4-OCH ₃
	H	H	5-OCF ₃	H	H	4-OCH ₃
	H	H	5-OCF ₃	3-CH ₃	H	4-OCH ₃
	H	H	5-OCF ₃	H	5-CH ₃	4-OCH ₃
	H	H	5-OCF ₂ CF ₂ H	H	H	4-OCH ₃
15	H	H	5-OCF ₂ CF ₂ H	3-CH ₃	H	4-OCH ₃
	H	H	5-OCF ₃	3-CH ₃	5-CH ₃	4-OCH ₃
	H	H	5-OCH ₂ CF ₃	3-CH ₃	H	4-OCH ₃
	H	H	5-OCF ₂ H	3-CH ₃	H	4-OCH ₃
	H	5-OCF ₂ H	6-OCF ₂ H	H	H	4-OCH ₃
20	H	5-OCF ₂ H	6-OCF ₂ H	3-CH ₃	H	4-OCH ₃
	H	5-OCH ₃	6-OCF ₂ H	3-CH ₃	H	4-OCH ₃
	H	H	5-OCF ₂ Cl	H	H	4-OCH ₃
	H	5,6-O-CF ₂ -O-		H	H	4-OCH ₃
	H	5,6-O-CF ₂ -O-		3-CH ₃	H	4-OCH ₃
25	H	5,6-O-CF ₂ -CHF-O-		H	H	4-OCH ₃
	H	5,6-O-CF ₂ -CHF-O-		3-CH ₃	H	4-OCH ₃
	H	5,6-O-CF ₂ -O-		H	5-CH ₃	4-OCH ₃
	H	5,6-O-CF ₂ -CHF-O-		3-CH ₃	5-CH ₃	4-OCH ₃
	H	5,6-O-CF ₂ -CFC1-O-		3-CH ₃	H	4-OCH ₃
30	4-CH ₃	6-CH ₃	5-OCF ₂ H	3-CH ₃	H	4-OCH ₃
	H	5-OCH ₃	6-OCF ₂ H	H	H	4-OCH ₃
	H	H	5-OCF ₂ CF ₂ H	H	H	4-OCH ₃
	H	5,6-O-CF ₂ -O-		H	H	4-OCH ₃
	H	H	5-OCF ₂ CC1FH	H	H	4-OCH ₃
35	H	H	5-OCF ₂ CC1FH	H	H	4-OCH ₃
	H	H	5-OCF ₂ CC1FH	3-CH ₃	H	4-OCH ₃
	4-CH ₃	6-CH ₃	5-OCF ₂ H	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃

	R1	R2, R3	R4	R5	R6
	H	H	5-OCF ₂ H	H	3-OCH ₃ , 4-OCH ₃
	H	H	5-OCF ₂ H	3-CH ₃ , 5-OCH ₃	4-OCH ₃
	H	H	5-OCF ₃	3-CH ₃ , 5-OCH ₃	4-OCH ₃
5	H	H	5-OCF ₂ CF ₂ H	H	3-OCH ₃ , 4-OCH ₃
	H	H	5-OCH ₂ CF ₃	H	3-OCH ₃ , 4-OCH ₃
	H	5-OCH ₃	6-OCF ₂ H	H	3-OCH ₃ , 4-OCH ₃
	H	5,6-O-CF ₂ -O-	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃
	H	5,6-O-CF ₂ -CHF-O-	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃
10	H	H	5-OCF ₃	H	5-OCH ₃ , 4-OCH ₃
	H	H	5-OCF ₂ CF ₂ H	H	5-OCH ₃ , 4-OCH ₃
	H	5,6-O-CF ₂ -O-	H	5-OCH ₃	4-OCH ₃
	H	5,6-O-CF ₂ -O-	H	4-OCH ₃	5-OCH ₂ -<O>
	H	H	5-OCF ₂ H	H	3-OCH ₃ , 4-OCH ₂ -<O>
15	H	H	5-OCF ₂ H	H	4-OCH ₃ , 3-OCH ₂ -<O>
	H	H	5-OCF ₂ H	3-CH ₃ , 4-OCH ₃	5-OCH ₂ -<O>
	H	H	5-OCF ₂ H	H	3-OCH ₃ , 4-OCH ₂ CF ₃
	H	H	5-OCF ₂ H	H	3-CH ₃ , 4-OCH ₂ CF ₃
	H	H	5-OCH ₂ CF ₃	H	3-CH ₃ , 4-OCH ₂ CF ₃
20	H	5,6-O-CF ₂ -O-	H	3-CH ₃	4-OCH ₂ CF ₃

Particularly preferred compounds which can be prepared by the process according to the invention are the compounds

- 25 (+)-5-difluoromethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)-methyl]sulphinyl}-1H-benzimidazole,
 (-)-5-difluoromethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)-methyl]sulphinyl}-1H-benzimidazole,
 (+)-5-methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulphinyl}-1H-benzimidazole,
 30 (-)-5-methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulphinyl}-1H-benzimidazole,
 (+)-2-{[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]-methyl}sulphinyl-1H-benzimidazole and
 (-)-2-{[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]-

methyl}sulphiny]-1H-benzimidazole,
and their salts with bases.

The following examples serve for the more
detailed illustration of the invention. The abbreviation
5 h represents hour(s), m.p. represents melting point.

Examples

1. (+)-5-Difluoromethoxy-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridin-
yl)methyl]sulphiny]-1-[(+)-fenchyloxymethyl]-
benzimidazole

10 27.5 g (0.136 mol) of (+)-fenchyl chloromethyl
ether are added dropwise at a temperature of 25-35°C in
the course of one hour to a solution of 50 g (0.123 mol)
of (+)-5-difluoromethoxy-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)-
methyl]sulphiny]-1H-benzimidazole Na salt in 125 ml of
15 N-methylpyrrolidone. After 6 h, the mixture is diluted
with 500 ml of water, the pH is adjusted to 9.0 and the
mixture is extracted three times using 100 ml of
dichloromethane each time. The combined organic phases
are washed with water, dried and concentrated completely
20 in vacuo. The oily residue is chromatographed on silica
gel (eluent: ethyl acetate). 25.2 g (74 %) of a
diastereomer mixture of (+)- and (-)-5-difluoromethoxy-2-
[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulphiny]-1-[(+)-
fenchyloxymethyl]-benzimidazole are isolated as a pale
25 yellow, gradually crystallizing oil (R_f in ethyl acetate
about 0.85). Recrystallization four times from ethyl
acetate/ diisopropyl ether yields the title compound
(9.0 g, 71.4 %) in the form of colourless crystals of
m.p. 138-139°C { [α]_D²² = +155.2° (c=1, chloroform)}.

30 2. (+)-5-Difluoromethoxy-2-[[(3,4-dimethoxy-2-pyridin-
yl)methyl]sulphiny]-1H-benzimidazole

1.0 g (1.8 mmol) of (+)-5-difluoromethoxy-2-
[[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulphiny]-1-[(+)-
fenchyloxymethyl]-benzimidazole are introduced in por-
35 tions at 5-10°C into 7 ml of 90 % strength sulphuric acid
with stirring. After dissolution is complete, the reac-

tion mixture is added dropwise with cooling to 8N sodium hydroxide solution, the pH is adjusted to 7.5 and the mixture is extracted several times with dichloromethane. The combined extracts are washed with water, dried over magnesium sulphate and completely concentrated in vacuo. The red, oily residue is chromatographed on silica gel (dichloromethane/methanol) and then crystallized from diisopropyl ether. 0.3 g (44 %) of the title compound are obtained as a colourless crystallizate of m.p. 147-148°C (dec.) $\{[\alpha]_D^{22} = +146.0^\circ \text{ (c=0.5, acetonitrile/methanol 1:1)}\}$.

3. (-)-5-Difluoromethoxy-2- $\{[(3,4\text{-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulphinyl}\}$ -1- $\{(-)\text{-fenchyloxymethyl}\}$ -benzimidazole

In accordance with the procedure described in Example 1, 11.0 g (58 %) of a diastereomer mixture of (+)-and (-)-5-difluoromethoxy-2- $\{[(3,4\text{-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulphinyl}\}$ -1- $\{(-)\text{-fenchyloxymethyl}\}$ -benzimidazole is obtained by reaction of 28 g (0.069 mol) of (\pm) -5-difluoromethoxy-2- $\{[(3,4\text{-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulphinyl}\}$ -1H-benzimidazole Na salt with 16.5 g (0.084 mol) of (-)-fenchyl chloromethyl ether in 75 ml of N-methylpyrrolidone after chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol). Recrystallization several times from ethyl acetate/diisopropyl ether yields the title compound in the form of colourless crystals (4.0 g, 72 %) of m.p. 138-139°C $\{[\alpha]_D^{22} = -152.8^\circ \text{ (c=1, chloroform)}\}$.

4. (-)-5-Difluoromethoxy-2- $\{[(3,4\text{-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulphinyl}\}$ -1H-benzimidazole

In accordance with the procedure described in Example 2, starting from 1 g (1.8 mmol) of (-)-5-difluoromethoxy-2- $\{[(3,4\text{-dimethoxy-2-pyridinyl)methyl]sulphinyl}\}$ -1- $\{(-)\text{-fenchyloxymethyl}\}$ -benzimidazole in 7 ml of 90 % strength sulphuric acid, 0.25 g (36 %) of the title compound of m.p. 144-145°C (dec.) is obtained $\{[\alpha]_D^{22}$

= -144.4° (c=0.5, acetonitrile/methanol 1:1)}.

5. (+)-5-Methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulphinyl}-1-[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidazole

5 In accordance with the procedure described in Example 1, starting from (±)-5-methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulphinyl}-1H-benzimidazole Na salt (60 mmol) in 80 ml of N-methylpyrrolidone, after chromatography on silica gel (ethyl acetate) and after recrystallization several times from
10 ethyl acetate/diisopropyl ether, 3.1 g (40 %) of the title compound is obtained in the form of colourless crystals of m.p. 161°C (dec.) {[α]_D²² = +103.0° (c=1, chloroform)}.

15 6. (+)-5-Methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulphinyl}-1H-benzimidazole

In accordance with the procedure described in Example 2, starting from 0.51 g (1 mmol) of (+)-5-methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulphinyl}-1H-[(+)-fenchyloxymethyl]-benzimidazole in 4 ml
20 of 90 % strength sulphuric acid, 0.15 g (43 %) of the title compound is obtained as an amorphous solid {[α]_D²² = +165° (c=0.5, chloroform)}.

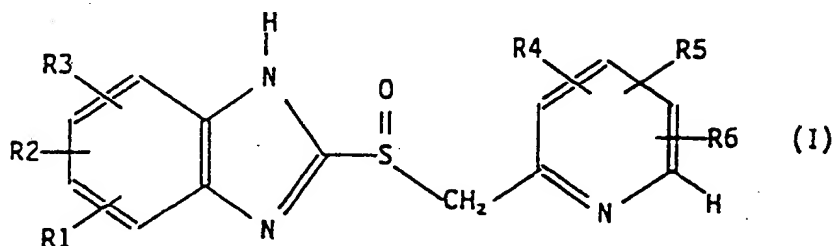
Commercial Utility

Pyridylmethyldisulphiny-1H-benzimidazoles can be resolved into their optical antipodes for the first time by the process according to the invention. The fact to be
5 judged as particularly surprising here is that the liberation of the optically pure compounds from the diastereomers is carried out with the aid of highly concentrated mineral acids, although it is known that the pyridylmethyldisulphiny-1H-benzimidazoles are very acid-
10 labile compounds.

The compounds prepared according to the invention are employed as active ingredients in medicaments for the treatment of gastric and intestinal disorders. Reference is made, for example, to European Patent 166 287 with
15 respect to the manner of use and dosage of the active ingredients.

Patent Claims

1. Configurationally homogeneous, optically pure compounds of the formula I



in which

- 5 R1 denotes hydrogen, 1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy,
 R2 denotes hydrogen, trifluoromethyl, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, completely or predominantly fluorine-substituted 1-4C-alkoxy, chlorodifluoromethoxy, 2-chloro-1,1,2-trifluoroethoxy or, together with R3, if
 10 desired completely or partly fluorine-substituted 1-2C-alkylenedioxy or chlorotrifluoroethylenedioxy,
 R3 denotes hydrogen, 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, completely or predominantly fluorine-substituted 1-4C-alkoxy, chlorodifluoromethoxy, 2-chloro-1,1,2-trifluoroethoxy or, together with R2, if desired
 15 completely or partly fluorine-substituted 1-2C-alkylenedioxy or chlorotrifluoroethylenedioxy,
 R4 denotes hydrogen or 1-4C-alkyl,
 R5 denotes hydrogen, 1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy and
 20 R6 denotes 1-4C-alkoxy, completely or predominantly fluorine-substituted 1-4C-alkoxy or benzyloxy,
 and their salts with bases.

2. Compound according to Claim 1, selected from the group consisting of

- 25 (+)-5-difluoromethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)-methyl]sulphonyl}-1H-benzimidazole,
 (-)-5-difluoromethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)-methyl]sulphonyl}-1H-benzimidazole,
 (+)-5-methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulphonyl}-1H-benzimidazole,
 30

(-)-5-methoxy-2-{[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulphinyl-1H-benzimidazole,

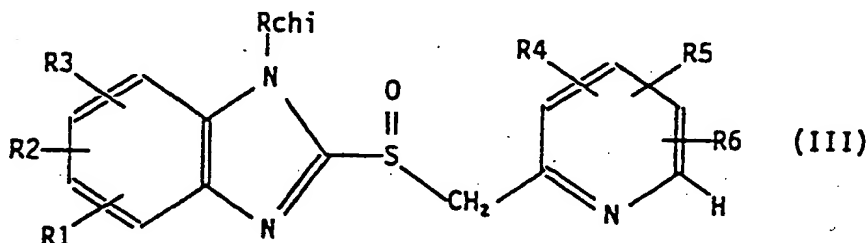
(+)-2-{[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]-methyl}sulphinyl-1H-benzimidazole and

5 (-)-2-{[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]-methyl}sulphinyl-1H-benzimidazole,
and their salts with bases.

3. Process for the preparation of configurationally homogeneous, optically pure compounds of the formula I
10 according to Claim 1 and their salts, characterized in that racemates of compounds of the formula I in which R1, R2, R3, R4, R5 and R6 have the meanings indicated in Claim 1, or their salts with bases are reacted with configurationally homogeneous, chiral compounds of the
15 formula II



in which Rchi represents a configurationally homogeneous, chiral radical and X represents a leaving group, the resulting isomer or diastereomer mixture III

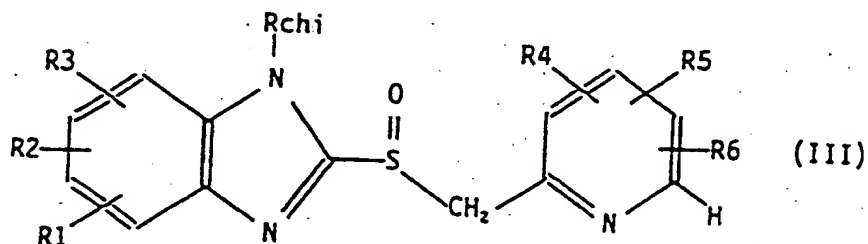


20 in which R1, R2, R3, R4, R5 and R6 have the meanings indicated in Claim 1 and Rchi represents a configurationally homogeneous, chiral radical, is separated and, from the optically pure diastereomers, the configurationally homogeneous, optically pure compounds I are liberated by
25 solvolysis in strongly acidic medium and, if desired, then converted into the salts using bases.

4. Process according to Claim 3, characterized in that a compound selected from the group consisting of
(+)-5-difluoromethoxy-2-{[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)-

- methyl]sulphinyl}-1H-benzimidazole,
 (-)-5-difluoromethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)-
 methyl]sulphinyl}-1H-benzimidazole,
 (+)-5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-
 5 methyl]sulphinyl}-1H-benzimidazole,
 (-)-5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-
 methyl]sulphinyl}-1H-benzimidazole,
 (+)-2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]-
 10 methyl]sulphinyl-1H-benzimidazole and
 (-)-2-[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]-
 methyl]sulphinyl-1H-benzimidazole,
 or its salt with bases is prepared.

5. Intermediates of the formula III



- in which R1, R2, R3, R4, R5 and R6 have the meanings
 15 indicated in Claim 1 and Rchi represents a configuration-
 ally homogeneous, chiral radical.

6. Intermediates according to Claim 5, in which Rchi represents a fenchyloxymethyl radical.

Separation of enantiomers

The invention relates to configurationally homogeneous,
enantiomerically pure pyridylmethylsulphonyl-1H-
benzimidazoles, a process for their preparation and novel
5 intermediates which are required in the process.